



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

**Facultad de Enfermería y Fisioterapia
Grado en Enfermería**

TRABAJO FIN DE GRADO

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática

Título

**“FACTORES ANGIOGÉNICOS PARA EL
DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA
PREECLAMPSIA”**

Vega García Cirilo

Tutor:

Prof. Dr. José Manuel González de Buitrago

Salamanca, mayo 2020

*Al Prof. Dr. José Manuel González de Buitrago por dirigirme este trabajo y
aportarme nuevos conocimientos.*

*A la Facultad de Enfermería por haberme dado la posibilidad de crecer
estos últimos cuatro años.*

*A mi familia, concretamente a mis padres y a mi hermana por haber tenido
la paciencia de aguantarme en los peores momentos.*

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 Concepto, fisiopatología y epidemiología.	2
1.2 Tipos de preeclampsia.	3
2. OBJETIVOS	5
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	6
4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	7
4.1 Prevención de la PE.....	7
4.1.1 Características maternas.....	7
4.1.2 Marcadores biofísicos y bioquímicos.	8
4.1.3 Screening en el primer trimestre.....	9
4.2 Factores angiogénicos para el diagnóstico y pronóstico.....	9
4.3 Retraso de crecimiento intrauterino.	10
4.3.1 Nuevos conceptos y propuesta de clasificación.	10
4.4 Integración de las estrategias, diagnóstico y valoración pronóstica.	13
4.5 Ejemplo práctico.	14
5. CONCLUSIONES	17
6. BIBLIOGRAFÍA	18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

PE	Preeclampsia
ISSHP	International Society for the Study in Hypertension in Pregnancy
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
OMS	Organización Mundial de la Salud
SEGO	Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología
HELLP	Elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia
CIR	Crecimiento Intrauterino Retardado
PEG	Pequeño para Edad Gestacional
ACM	Arteria Cerebral Media
AU	Arteria Umbilical
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TAD	Tensión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
PLGF	Factor de Crecimiento Placentario
SFLT-1	Forma soluble de la tirosina quinasa-1
PAPP-A	Proteína plasmática A asociada al embarazo
IP	Índice de pulsatilidad
ILA	Índice de líquido amniótico
PBF	Perfil Biofísico Fetal
FCF	Frecuencia Cardíaca Fetal
CTG	Cardiotocografía

RESUMEN

Hoy en día, se reconoce que la preeclampsia (PE) no es una enfermedad única, sino que debe ser entendida como un síndrome, en el que existe una falta de funcionalidad y ya no se trata de buscar una explicación directa con la hipertensión o la disfunción renal de las gestantes. Sin embargo, vamos a ver cómo los criterios actuales del diagnóstico de la PE basados en la hipertensión y la proteinuria conducen a reconocer solo la punta del iceberg que abarca este tema, donde a partir de los últimos años se ha llegado mediante investigación a ver la importancia que tienen los biomarcadores angiogénicos en esta patogenia. Resulta fundamental conocer estos conceptos sobre los factores reguladores para poder llevar a cabo las nuevas técnicas que se presentan y que han tenido un papel muy relevante durante la última década para la mejora en el manejo de los trastornos hipertensivos, la orientación pronóstica y la búsqueda de tratamientos eficaces.

Nowadays, it is recognized that preeclampsia (PE) is not a unique disease, but must be understood as a syndrome, in which there is a lack of functionality and it is no longer a matter of seeking a direct explanation for hypertension or renal dysfunction in pregnant women. However, we are going to see how the current criteria for the diagnosis of PE based on hypertension and proteinuria lead to recognizing only the tip of the iceberg that covers this topic, where the research, in recent years has been carried out to see the importance of angiogenic biomarkers in this pathogeny. It is essential to know these concepts about regulatory factors to carry out the new techniques that are presented and which have had during the last decade a very relevant role for the improvement in the management of hypertensive disorders, prognostic orientation and the search for effective treatments.

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia, Biomarcador, Angiogénesis, Gestación, Embarazo

Las imágenes utilizadas a lo largo del trabajo están exentas de Copyright.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto, fisiopatología y epidemiología.

La preeclampsia (PE) se define comúnmente por la presencia de una serie de síntomas no específicos, aunque no propiamente por las causas que dan origen a tal enfermedad. A principios del siglo XXI se precisaba de la existencia de hipertensión, proteinuria y edemas para la definición como tal de PE. Según llegaron los avances y pasaba el tiempo los edemas fueron suprimidos de la definición porque no aparecían de manera específica y se llegó al consenso actual de definirla como la aparición de hipertensión ($>140/90$ mmHg) y proteinuria (>0.3 g en orina de 24 horas) más allá de las 20 semanas de gestación. Esta definición es la aceptada hoy en día por la mayoría de asociaciones y sociedades científicas, entre las que destaca la SEGO y defendida por organizaciones de importante renombre como la ISSHP, el NHBPEP y la OMS. No obstante, al ser una definición basada de las consecuencias con las que cursa y no en su origen, no siempre se cumple de un modo exacto en todos los casos. Por último, cada vez hay más expertos en el tema que proponen que se introduzcan dentro de la definición nuevos biomarcadores de origen placentario que se liberan durante la gestación a la circulación materna y que dan un reflejo del equilibrio angiogénico, el cual se ha relacionado estrechamente con la patogenia de la PE. Estos son, factores pro-angiogénicos como el PlGF y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factores anti-angiogénicos como la endoglina soluble (sEng) y la sFlt-1. Estos aportan la doble ventaja de ser objetivamente válidos en la medición de la PE y de ser derivados directos de los mecanismos que originan este síndrome.

Con respecto a la fisiopatología, a pesar de los recientes avances aún persisten aspectos que desconocemos. Se conoce que la presencia de la placenta es un requisito indispensable para la aparición de la PE, en cambio el feto y el útero no. Los síntomas desaparecen con el alumbramiento, a menos que haya un fracaso y queden restos trofoblásticos. En un embarazo normal, la respuesta inflamatoria que esto produce es de baja intensidad, pero en la PE se produce una respuesta exagerada originando una discordancia entre el binomio placenta-madre con la aparición de células que destruyen la placenta posiblemente por falta de compatibilidad. Esto se explica porque la perfusión de la placenta materna se efectúa a través de numerosas arterias que son invadidas por células intersticiales y endovasculares que hacen que se dilaten y se reduzca la resistencia vascular aumentando a su vez el flujo placentario, el cual es

imprescindible para la nutrición del feto. Sin embargo, en la PE esta remodelación que le ocurre a las arterias solo se realiza en zonas periféricas quedando de manera incompleta y permaneciendo musculo liso su lámina elástica en parte de ellas, provocando así una perfusión tortuosa, con paredes musculares gruesas y de calibre estrecho¹⁻³.

Por último, la epidemiología aporta datos cada vez más específicos. Los estudios afirman que la PE afecta entre el 2 y el 8% de la población obstétrica, aunque se ha de decir que estas cifras son mezcla de casos de hipertensión gestacional y otros casos de trastornos hipertensivos del embarazo en general. En España, en 1986 se realizó un estudio sobre 70033 nacimientos en 23 hospitales y se encontró una frecuencia global de estados hipertensivos del embarazo del 2.23% y concretamente el 1.1% de PE. La eclampsia es rara en países de alto nivel, pero es de 10 a 30 veces más frecuente en los países de bajos ingresos económicos. En general, el bajo estatus social puede ser un factor de riesgo para la aparición de este síndrome y de la eclampsia y últimamente el aumento de la inmigración seguramente haya contribuido al aumento del número de casos registrados de PE. Hay además factores de riesgo como la nuliparidad, PE en embarazo anterior, historia familiar de PE, edad materna >40 años, obesidad, TAS superior a 120 mmHg o TAD superior a 80mmHg en la primera revisión de la gestante, Diabetes preexistente, embarazo múltiple, enfermedad renal o hipertensión crónica. Se estima que entre un 25% de las mujeres con hipertensión crónica y un 35% con hipertensión gestacional podrá desarrollar PE^{1,2}.

1.2 Tipos de preeclampsia.

La PE puede clasificarse según la gravedad que presente como leve o severa. El concepto de PE leve siempre debe de tratarse como algo provisional hasta que se finalice el parto, en cambio, la PE severa termina con las 48 horas siguientes. No obstante, el concepto de severa sigue en discusión a día de hoy, ya que varios criterios de severidad comúnmente aceptados no están suficientemente avalados por las evidencias científicas siendo, por ejemplo, más representativo la cantidad de proteinuria con la asociación a un peor pronóstico materno y/o perinatal.

La segunda forma de clasificarse es según el periodo de aparición de este síndrome pudiendo destacar entre PE temprana cuando aparece antes de la semana 34 de gestación y tardía cuando aparece después de la semana 34 de gestación. Esta última

clasificación ha tomado peso en los últimos años ya que se ha establecido que podía tratarse perfectamente de dos patologías diferentes, con mecanismos fisiológicos distintos pero que tienen en común la presencia de los mismos signos y síntomas. Aunque también existe controversia por ser consideradas dos enfermedades distintas, es inevitable aceptar que la mortalidad materna y fetal que existe en las formas tempranas es hasta 20 veces mayor que en la tardía. En la siguiente tabla se muestra una relación de la fisiopatogenia en la PE temprana y la PE tardía añadiendo la disposición materna a la disfunción endotelial⁴. (Tabla 1)

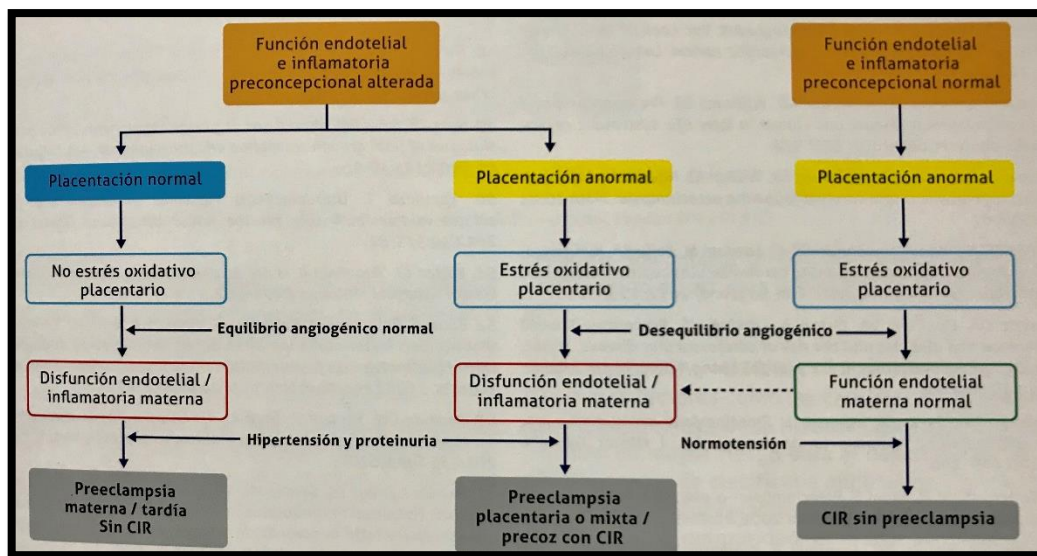


Tabla 1.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una búsqueda y una síntesis que permita al lector conocer de manera más profunda las características de la PE, las nuevas técnicas de diagnóstico y pronóstico y la correcta interpretación de los datos que se obtienen partiendo de los nuevos biomarcadores decisivos en la investigación de esta enfermedad.

Objetivos específicos:

- Entender la utilidad y rendimiento de los nuevos modelos predictivos con perspectiva de mejoras futuras.
- Manejar y diferenciar los nuevos conceptos asociados al diagnóstico de la enfermedad.
- Describir y analizar el uso de los nuevos biomarcadores angiogénicos en la preeclampsia.
- Exponer de forma adecuada y detallada un posible caso práctico.
- Conseguir la integración de la enfermería en la investigación y búsqueda de avances sobre la enfermedad.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica he utilizado diferentes recursos que tenía a mi disposición como son libros y revistas electrónicas, diversas bases de datos, bibliotecas virtuales y buscadores científicos.

Principalmente he usado bases de datos como Cuiden, PubMed, la cual ofrece artículos completos relacionados con la biomédica y ciencias de la salud y también la biblioteca online Cochrane. Me ha sido bastante útil para completar mi búsqueda otro recurso de internet que es el buscador científico “Google Académico”.

Tanto las bases de datos de la web como el buscador científico ofrecen la posibilidad de encontrar evidencias de una búsqueda avanzada pero más acotada, con artículos publicados con una fecha inferior a diez años y recursos en otros idiomas. He empleado palabras de búsqueda tales como “Angiogenic Factors”, “Hypertension in Pregnancy”, “Placenta Biomarkers”, “Prediction in Pre-eclampsia”, “Blood Flow during Human Pregnancy”.

Además, me han sido de gran utilidad las guías de actualizaciones y recopilaciones de estudios que me ha aportado el tutor y que me han ofrecido una amplia introducción y explicación acerca de dicha patología.

A todo esto, le sumo recursos disponibles en las diferentes bibliotecas de la Universidad de Salamanca, entre la que destaco la biblioteca de la Facultad de Enfermería y Fisioterapia.

Así pues, la pretensión de este trabajo es conocer conceptos tanto comunes como nuevos e ideas básicas del pronóstico y diagnóstico del síndrome de la preeclampsia en las mujeres embarazadas.

4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 Prevención de la PE.

La PE que afecta al 2% de los embarazos, es una de las causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. El Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) recomienda que en la primera visita sea calculado el nivel de riesgo para PE, mediante una serie de características maternas de manera que se pueda programar un plan de visitas adecuado a cada gestante. El objetivo de esto es llevar a cabo una supervisión intensiva tanto materna como fetal y que puede reducir la incidencia de PE en torno a un 50%, siempre que el tratamiento se inicie antes de la semana 16 de embarazo. Varios estudios también han propuesto la introducción del screening del primer trimestre para esta enfermedad. A continuación, trataremos las distintas técnicas de prevención^{1,5}.

4.1.1 Características maternas.

Hay varios factores, como las características demográficas y componentes de la historia obstétrica que se asocian a un mayor riesgo para el desarrollo de la PE. Este planteamiento de clasificar a las mujeres de alto riesgo como son ciertos factores como la edad materna >40 años, la nuliparidad, un IMC de 30 o mayor o la enfermedad vascular preexistente nos permite clasificar a un número significativo de mujeres con riesgo elevado. El planteamiento alternativo es estimar el riesgo individual de cada paciente combinando las características maternas y la historia obstétrica en el siguiente análisis estadístico.

Se basan los datos en modelos de tiempo de supervivencia y riesgos y tratando la edad gestacional en el momento del parto como una variable continua que nos permita considerar la PE como una entidad única con un grado variable de severidad. El efecto de los diferentes factores de riesgo debe de modificar la media de la distribución dando lugar por un lado, en embarazos de bajo riesgo para PE la distribución de la edad gestacional se desviará a la derecha lo que

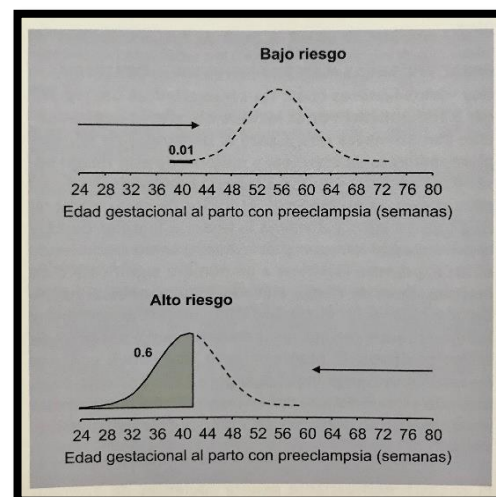


Tabla 2.

implicará que la mayor parte de partos ocurren antes del desarrollo de PE y por otro lado, en embarazos de alto riesgo la distribución se desviará a la izquierda y cuanto menos sea la edad gestacional, más alto será el riesgo de aparecer PE^{5,7,8}. (Tabla 2)

4.1.2 Marcadores biofísicos y bioquímicos.

Dentro de los marcadores biofísicos vamos a destacar el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y la presión arterial media (PAM).

La proliferación trofoblástica en embarazos con PE ocasiona un aumento de la resistencia en el flujo de sangre de las arterias uterinas causando a su vez un IP aumentado. Estas alteraciones predicen el inicio de la enfermedad y está presente desde el primer trimestre del embarazo. En embarazos que no cursan con PE, el IP de las arterias se puede alterar por ciertas características maternas. Puede disminuir con la gestación y el peso materno y es más alto, por ejemplo, en mujeres de origen afrocaribeño que en otros grupos étnicos. La relación del IP y el peso materno es poco probable que se deba a invasión trofoblástica aumentada en mujeres obesas, sino mas probablemente a la vasodilatación uterina derivada de los altos niveles de estrógenos¹.

En cuanto a la PAM está demostrado que la PA elevada y la proteinuria significativa de la segunda mitad de gestación en mujeres que eran previamente normotensas, concluye en un cuadro de PE. En la primera visita de la gestante para identificar factores de riesgo, la medición de la PA constituye la base para el screening de PE. La PA no solo aumenta en las mujeres que van a sufrir la enfermedad, sino que hay pruebas que sugieren que este aumento puede observarse desde el primer trimestre de la gestación.

Sobre los marcadores bioquímicos, hay que destacar la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y el factor de crecimiento placentario (PLGF).

La PAPP-A en el suero materno es un marcador establecido para la detección eficaz de trisomías 21, 18 y 13. En la PE establecida se ha observado una concentración disminuida de PAPP-A en el suero materno. En los embarazos cromosómicamente normales hay pruebas de que la concentración baja de esta proteína en el primer trimestre se asocia con un aumento del riesgo para el desarrollo subsecuente de la PE. Las concentraciones de PAPP-A también se afectan por una serie de factores maternos y, por lo tanto, necesitan ajustarse antes de la comparación de embarazos afectados y de embarazos normales.

El PIGF es una glicoproteína dimérica glicosilada que se une al receptor 1 del factor de crecimiento vascular endotelial que aumenta en el embarazo. Se sintetiza en el citotrofoblasto vellosos y extraveloso y tiene tanto funciones angiogénicas, como vasculogénicas. Se cree que contribuye a cambiar la angiogénesis de una bifurcación a un fenotipo que no se bifurca controlando la expansión de la red capilar. Existen evidencias considerables que sugieren que en embarazos con preeclampsia establecida, hay una producción placentaria reducida de PIGF y determinados estudios sugieren que las concentraciones en suero materno están disminuidas no sólo en la fase clínica de la enfermedad, sino también en el primer trimestre de embarazo, varias semanas antes del inicio de la patología^{1,6,7}.

4.1.3 Screening en el primer trimestre.

El screening eficaz para la preeclampsia puede realizarse con una combinación de antecedentes y características maternas, que constituye el riesgo a priori, combinado con marcadores biofísicos y bioquímicos⁷. El empleo de una prueba de screening de PE en el primer trimestre permitirá una identificación fiable de un grupo de alto riesgo de desarrollar posteriormente dicha enfermedad. Esto conducirá a un resultado potencialmente mejor, al permitir dirigir a estas pacientes a especialistas para una vigilancia cercana y al empleo profiláctico de aspirina a dosis baja precozmente en el embarazo y que pudiera disminuir a la mitad la incidencia de gestantes con PE^{5,6,9}.

4.2 Factores angiogénicos para el diagnóstico y pronóstico.

La fisiopatología de la PE es aún hoy desconocida. Sin embargo, en ninguna otra área de la obstetricia se han producido resultados tan prometedores como en esta última en los últimos 10 años. Sobre todo, el descubrimiento de la importancia de los factores angiogénicos y antiangiogénicos en la patogenia de la preeclampsia y su utilización como herramienta de diagnóstico y predicción de la enfermedad. Éstos proporcionan una herramienta que nos permite conocer más acerca de la enfermedad y por ello la definición y el patrón oro considerados hasta la fecha deberían ampliarse (medición de la TA y de la proteinuria)^{1,10}.

Es reseñable que los factores ambientales inmunológicos y genéticos podrían predisponer a la lesión inicial que se produce en la preeclampsia: el fallo en la implantación placentaria y su posterior disfunción. Esta situación podría provocar la aparición de un crecimiento intrauterino retardado (CIR) y una expresión placentaria

alterada de los factores angiogénicos y antiangiogénicos como el valor del PIGF reducido y la SFLT-1 muy aumentado. En la placenta la expresión tanto del ARN mensajero (ARNm) como de la proteína SFLT-1 se incrementan significativamente. Esta inversión en su expresión y las resultantes alteraciones no parecen ser el nexo de unión patológico y temporal con el síndrome materno del que hablamos, que consiste en la aparición de hipertensión arterial y proteinuria y la posible progresión hacia el desarrollo de convulsiones generalizadas (eclampsia) o síndrome HELLP. La alteración del equilibrio entre dichos factores puede afectar a las células endoteliales y desembocar en la lesión posterior de diferentes órganos diana¹¹.

Los análisis de PIGF y SFLT-1 de alta sensibilidad pueden contribuir en la toma de decisiones en la clínica. Posiblemente con su uso se conseguiría reducir tanto las tasas de morbilidad y mortalidad como los costes sanitarios. Recientemente se han desarrollado nuevas pruebas automatizadas para la medición rápida y sencilla de PIGF y SFLT-1 y pueden aplicarse tanto a nivel hospitalario como ambulatorio. El empleo de dichos marcadores, como ayuda al diagnóstico y la predicción de la PE resulta especialmente útil cuando se calcula su relación en forma de cociente¹².

4.3 Retraso de crecimiento intrauterino.

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial esperado de crecimiento. El diagnóstico de feto pequeño para la edad gestacional (PEG) actualmente se lleva a cabo sobre la base de un peso fetal estimado por debajo de un umbral dado, lo más comúnmente aceptado es el percentil 10. La detección de fetos PEG es clínicamente relevante porque en su conjunto este grupo de fetos se asocia con un peor resultado perinatal, y esto representa oportunidades para la prevención de los casos de muerte fetal intrauterina, lesión cerebral perinatal y pérdida del bienestar fetal intraparto^{13,14}.

4.3.1 Nuevos conceptos y propuesta de clasificación.

Mientras que el feto PEG en general se asocia con una peor evolución, la evidencia clínica sugiere que hay al menos dos grupos, normalmente conocidos como CIR y como PEG de origen constitucional. El CIR se utiliza normalmente para referirse a los fetos pequeños con mayor riesgo de deterioro fetal en el útero, muerte fetal y en general peor resultado perinatal. El CIR se asocia con signos Doppler que sugieren la presencia de redistribución hemodinámica como reflejo de la adaptación de la

desnutrición fetal, hipoxia y signos histológicos y bioquímicos de enfermedad de la placenta, así como un mayor riesgo de padecer PE. Independientemente de si estas etiquetas de diagnóstico son un reflejo adecuado de la fisiopatología subyacente, desde el punto de vista clínico. Hay un amplio consenso en que es razonable el parto de forma electiva en el CIR cuando la maduración pulmonar se cree completada, o antes, si se observan signos de deterioro fetal. Los fetos PEG, por el contrario, se asocian con un resultado perinatal casi normal y por lo general se considera que la finalización de la gestación de forma electiva antes de término no ofrece ningún beneficio.

Durante años la arteria umbilical también ha sido ampliamente aceptada como el estándar para identificar los casos de CIR. Además los meta-análisis han demostrado que la aplicación del Doppler de la AU para la toma de decisiones podría mejorar la mortalidad y los resultados perinatales en el CIR¹⁵. Mientras que la AU identifica la enfermedad placentaria severa, no identifica los casos de enfermedad leve de la placenta que constituyen una proporción significativa de los casos de inicio temprano, y virtualmente todos los casos de CIR de inicio tardío. La evidencia durante las dos últimas décadas ha demostrado que el grupo de PEG con IP normal en el Doppler de la AU se encuentra una gran proporción de fetos con resultados perinatales peores que los fetos con crecimiento normal. Por lo tanto, el Doppler de la AU no se puede utilizar como criterio independiente para diferenciar el CIR a partir de los PEG¹⁶. El mejor candidato individual es el cociente Doppler cerebro placentario (RCP). Se calcula dividiendo el IP del Doppler de la ACM entre el IP del Doppler de la AU. Este índice refleja de una manera combinada aumentos leves de la resistencia placentaria con leves reducciones de la resistencia vascular cerebral fetal. Esta relación se ha demostrado en estudios clínicos y parece ser más sensible a la hipoxia que sus componentes individuales correlacionándose mejor con los resultados adversos^{15,17}.

Aparte del Doppler de la AU, el Doppler de la ACM o el RCP, destacamos nuevos métodos de propuesta para la evaluación fetal que han adquirido mucha importancia a lo largo de la investigación en la PE:

- Doppler del Ductus Venoso (DV): Es el parámetro Doppler más determinante para predecir el riesgo a corto plazo de la muerte fetal en CIR de inicio temprano. Los estudios longitudinales han demostrado que las formas de onda de flujo del DV se vuelven anormales sólo en etapas avanzadas del

compromiso fetal. Por lo tanto, este signo se considera suficiente para recomendar el parto a cualquier edad gestacional después de la finalización de los esteroides y se considera que proporciona una mejor ventaja para elegir el mejor momento del parto de los fetos en condiciones críticas, en edades gestacionales muy tempranas¹⁸.

- Doppler del Istmo Aórtico (IAo): Este dato se asocia con un aumento de la mortalidad fetal y la morbilidad neurológica en el CIR de inicio temprano. Este vaso refleja el equilibrio entre la impedancia del cerebro y el sistema vascular sistémico. El flujo invertido del IAo es un signo de deterioro avanzado y un paso más en la secuencia que comienza con alteración del Doppler de la AU y la ACM. El IAo tiene una fuerte asociación con los resultados perinatales adversos y los resultados neurológicos. Sin embargo, estudios longitudinales muestran que el flujo alterado en el IAo precede a las anomalías del DV en una semana¹⁹.
- Frecuencia Cardíaca Fetal (FCF) y Cardiotografía (CTG): Este dato ha representado un avance y ha proporcionado nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y el manejo del CIR. Evalúa la variabilidad a corto plazo de la FCF, un aspecto que la evaluación subjetiva no puede y es sensible para detectar el deterioro fetal avanzado y proporcionar un valor similar a flujo auricular reverso en el DV para la predicción a corto plazo de la muerte fetal. Un patrón de FCF silente o la presencia de desaceleración espontáneas representan un acontecimiento muy tardío que precede a la muerte fetal y en consecuencia se deben utilizar otros parámetros que permitan la identificación temprana y el momento del parto^{18,19}.
- Perfil Biofísico Fetal (PBF): Se calcula combinando la evaluación ecográfica del tono fetal, los movimientos respiratorios y del cuerpo y el índice de líquido amniótico con un análisis del CTG convencional. Fue diseñado para mejorar el rendimiento de la FCF. Estudios observacionales muestran una asociación entre el PBF anormal y la mortalidad perinatal y la parálisis cerebral.
- Índice de líquido amniótico (ILA): Se utiliza básicamente como parte del PBF. El volumen del líquido amniótico se considera un parámetro crónico. De hecho, entre los componentes del PBF es el único que no se considera agudo²⁰.

4.4 Integración de las estrategias, diagnóstico y valoración pronóstica.

Dentro de este apartado sobre como plasmar las estrategias obtenidas en la clínica podemos diferenciar dos fases, primero una de cribado y luego su posterior vigilancia.

La Fase I se basará en una selección de las gestantes de alto riesgo. Actualmente, existen múltiples estrategias que combinan datos de la historia y exploración materna, ecográficos y bioquímicos que permiten cribar la PE temprana con una sensibilidad y especificidad de alrededor del 90% incluso en el primer trimestre. Si se demuestra la utilidad del uso de algún tratamiento preventivo como la aspirina en baja dosis en las gestantes cribadas de este modo en el primer trimestre de gestación, la implantación del cribado de la PE en el primer trimestre debería ser indiscutiblemente el método fundamental de selección. Eso sí, hasta que llegue ese momento y hasta que nuestro medio permita la implantación de este tipo de cribado, también podría considerarse la realización del estudio Doppler del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPm-AU) en la segunda mitad del embarazo, cuya determinación está mucho más extendida hoy en día para identificar gestantes de alto riesgo sobre las que aplicar el cociente SFLT-1/PIGF^{21,22}. Puesto que el rendimiento del mencionado índice es inferior en gestantes con factores de riesgo predisponentes, deben utilizarse diferentes puntos de corte basados en valores de referencia en función del riesgo ‘a priori’ determinado por la historia clínica en la primera visita del embarazo. Dada la baja especificidad del índice entre las 19-22 semanas se propone también su reevaluación posterior entre las 26-28 semanas en gestantes de bajo riesgo ‘a priori’ y solamente considerar para un seguimiento intensivo a aquellas en las que el índice persista >p95 (percentil)²³. (Tabla 3)

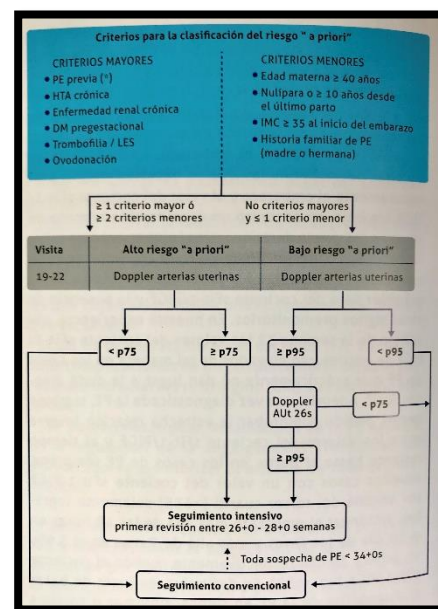


Tabla 3

La Fase II se centra en una observación y seguimiento intensivo. Se realizó una primera medición del cociente SFLT-1/PIGF entre las semanas 26-28. En primer

lugar, si su valor se sitúa por debajo del corte de máxima sensibilidad (previamente establecido <33), se seguirá un control obstétrico convencional adaptado a las características de la

gestante. En segundo lugar, si el cociente alcanza los valores intermedios (33-85), se propone una revisión con nueva determinación de los biomarcadores

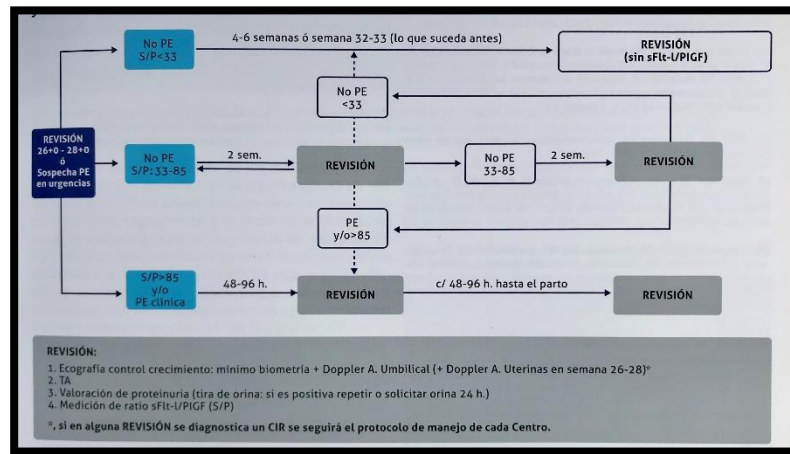


Tabla 4

en un periodo de dos semanas, puesto que con valores <85 este es el margen de tiempo que se puede considerar seguro para el bienestar materno y fetal. Por último, si el cociente es superior al de corte de máxima especificidad (>85), se recomienda un manejo idéntico al de una PE con diagnóstico tradicional y reevaluaciones del cociente cada 48-96 horas como ayuda para guiar el manejo clínico¹⁴. De manera especial, si se sospecha clínicamente una PE también se solicitará la medición del cociente para su mejor catalogación a largo plazo²⁴. (Tabla 4)

4.5 Ejemplo práctico.

El propósito final de este estudio y de esta nueva técnica sobre los marcadores angiogénicos, es poder aplicarlos en la práctica clínica de manera que puedan ser útiles como un elemento integrado en el correcto seguimiento y la toma de decisiones, tanto en aquellos embarazos que se encuentran en riesgo o en aquellos que cursen en alguna de las formas la enfermedad. A continuación, se presenta un caso clínico representativo sobre qué pueden aportar estos marcadores, su interpretación y los posibles beneficios de su empleo.

➤ PREECLAMPSIA TEMPRANA ASOCIADA A UNA COMPLICACIÓN AGUDA

- *Antecedentes:* Primigesta de 25 años. Gestación única. Origen sudamericano. IMC (índice de masa corporal) gestacional: 29,1 kg/m². Antecedentes personales y familiares: sin interés.

- *Curso de la gestación:* Gestación normal hasta semana 29+3 cuando la paciente acude a urgencias por dolor abdominal de aparición súbita, más localizado en epigastrio. En la exploración inicial TAS en el rango de 155-165 mmHg y TAD de 100-105 mmHg. Ingresada con la sospecha de PE para vigilancia y realización de estudios complementarios.

Se obtienen datos adicionales como: proteinuria de 340 mg en 24 horas, transaminasas en los niveles altos de los rangos de normalidad, cociente SFLT-1/PIGF de 1095 y en la explotación ecográfica el peso fetal estimado es de 1150 g (percentil 7). Hemodinámica fetal dentro de la normalidad y aumento de resistencias en las arterias uterinas: IPm: 1.7 (percentil 99).

Con el diagnóstico confirmado de preeclampsia severa se procede a la maduración fetal con corticoides y se administra sulfato de magnesio para la neuroprotección materna y fetal. Tres días después, en la semana 29+6, se obtiene un nuevo cociente que asciende a 3580. Se realiza inmediatamente una ecografía, apreciándose un empeoramiento del estado hemodinámico fetal con índice cerebro-placentario y un área hipoecoica retroplacentaria sugerente del inicio de un desprendimiento placentario.

Se realiza cesárea urgente por sospecha de abruptio placentae, que se confirma en la cirugía, y nace un varón de 1100 g con Apgar 7/9, que

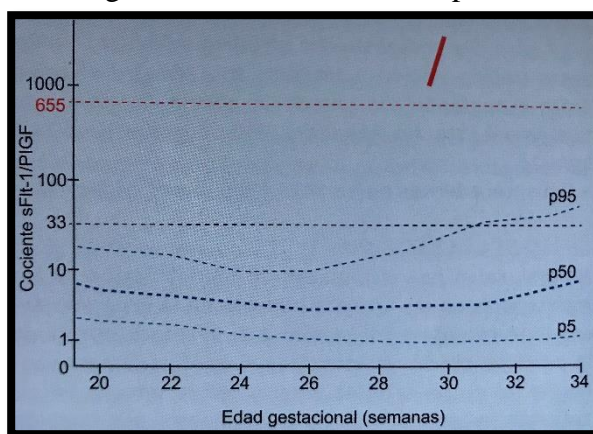


Tabla 5

requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante 18 días.

- *Comentarios:* Este caso es representativo de cómo la existencia de una PE de apariencia leve puede acelerar el deterioro del bienestar fetal de forma imprevista por la aparición de fenómenos agudos tales como las

fluctuaciones tensionales, las trombosis placentarias o, como en este caso, el abruptio placentae, que es una complicación que aparece entre el 6-20% de las PE tempranas. Estos fenómenos son por lo común imprevisibles, sin embargo, cuando el cociente SFLT-1/PIGF alcanza valores >65 debemos estar alerta ante la aparición de alguna complicación que suponga la finalización inmediata de la gestación^{25,26}.

5. CONCLUSIONES

Después de realizar una importante búsqueda bibliográfica, con síntesis de resultados y elaboración de datos obtenidos, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- El uso de nuevos métodos de diagnóstico está descendiendo las tasas de mortalidad materna y fetal.
- Es imprescindible la aplicación de estas nuevas estrategias en la clínica para disminuir los riesgos de la PE.
- Es fundamental conocer las diferencias entre los tipos de PE y los tipos de complicaciones que puedan presentar, ya que el manejo de las técnicas y el pronóstico de las gestantes será distinto.
- Se deberá actuar atendiendo a las causas de la patología.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. [Internet]. 2013 [Citado el 1 de abril de 2020];61(5):932–942. Disponible en:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460278/?from_term=Powers+RW&from_cauthor_id=23460278&from_pos=1
2. WHO. Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. [Internet]. 2011 [Citado el 1 de abril de 2020]. Disponible en:
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/
3. SEGO. Trastornos hipertensivos del embarazo. Med Perinatal. 2006. [Internet]
<https://sego.es/documentos/gap/61-Trastornos-Hipertensivos-del-Embarazo1.pdf>
4. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. [Internet]. 2003 [Citado el 1 de abril de 2020];22(2):143–148. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12908998/>
5. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. [Internet]. 2009 [Citado el 1 de abril de 2020];53(5):812–818. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273739/>
6. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks [published correction appears in Prenat Diagn. [Internet]. 2011 [Citado el 1 de abril de 2020];31(8):832]. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):66–74. Diponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21210481/>

7. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2013 [Citado el 3 de abril de 2020];208(3):203.e1–203.e10. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246313/>
8. Tebeu PM, Foumane P, Robinson Mbu, Fosso G, Tjek Biyaga P, Nelson Fomulu J et al. Risk Factors for Hypertensive Disorders in Pregnancy: A Report from the Maroua Regional Hospital, Cameroon. *J Reprod Infertil*. [Internet]. 2011 [Citado el 3 de abril de 2020];12(3):227-234. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719289/>
9. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. [Internet]. 2011 [Citado el 3 de abril de 2020];29(3):183–196. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389681/>
10. Verlohren, Stefan & Stepan, Holger & Dechend, Ralf. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clinical science*. [Internet]. 2012 [Citado el 3 de abril de 2020];122: 43-52. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/51653840_Angiogenic_growth_factors_in_the_diagnosis_and_prediction_of_pre-eclampsia
11. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician*. [Internet]. 2004 [Citado el 6 de abril de 2020];70(12):2317–2324. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617295/>
12. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2010 [Citado el 6 de abril de 2020];202(2):161.e1–161.e11. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850276/>

13. Lindqvist, Pelle & Molin, J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome?. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2005 [Citado el 12 de abril de 2020];25:258-64. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/8016492_Does_antenatal_identification_of_small-for-gestational_age_fetuses_significantly_improve_their_outcome
14. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. [Internet]. 2013 [Citado el 12 de abril de 2020];346:f108. Disponible en:
<https://www.bmj.com/content/346/bmj.f108>
15. Alfievic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet] 2010 [Citado el 12 de abril de 2020];(1):CD007529. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091637/>
16. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet] 2011[Citado el 13 de abril de 2020];37(2):191-195. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20617509/>
17. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. [Internet]. 1992 [Citado el 14 de abril de 2020];79(3):416-420. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1738525/>

18. Hecher, K & Bilardo, Caterina & Stigter, Rh & Ville, Y & Hackelöer, Bernhard & Kok, H & Senat, Marie & Visser, Gerard. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: A longitudinal study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2002 [Citado el 14 de abril de 2020];18. 564-70. 10.1046. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/11517316_Monitoring_of_fetuses_with_intrauterine_growth_restriction_A_longitudinal_study
19. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2011 [Citado el 14 de abril de 2020];38(4):400-405. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21567514/>
20. Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR, Menticoglou S. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 19,221 referred high-risk pregnancies. II. An analysis of false-negative fetal deaths. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 1987 [Citado el 18 de abril de 2020];157(4 Pt 1):880-884. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3674161/>
21. Maynard, Sharon & Min, Jiangyong & Merchan, Jaime & Lim, Kee-Hak & Li, Jianyi & Mondal, et al. Excess Placental Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1 (SFlt1) Could Contribute to Endothelial Dysfunction, Hypertension, and Proteinuria in Preeclampsia. *Obstetrical & Gynecological Survey*. [Internet]. 2003 [Citado el 8 de abril de 2020];58:564-565. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/232148262_Excess_Placental_Soluble_fms-like_Tyrosine_Kinase_1_SFlt1_Could_Contribute_to_Endothelial_Dysfunction_Hypertension_and_Proteinuria_in_Preeclampsia

22. Shennan A and Duhig K: Faculty Opinions Recommendation of [Rana S et al., Circulation 2012. [Internet]. 2015 [Citado el 8 de abril de 2020];125(7):911-919]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319742/>
23. JS Cnossen, RK Morris, G ter Riet, BW Mol, JA van der Post, A Coomarasamy, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. [Internet]. 2008 [Citado el 10 de abril de 2020]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK75483/>
24. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2014 [Citado el 10 de abril de 2020];43(5):525–532. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24185845/>
25. Hall DR. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. *Semin Perinatol*. [Internet]. 2009 [Citado el 20 de abril de 2020];33(3):189–195. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464510/>
26. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2012 [Citado el 20 de abril de 2020];206(1):58.e1–58.e588. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000672/>

